

VILNIUS UNIVERSITY

Laurynas Rimševičius

**Prevalence of Early Stages of Chronic Kidney Disease and its Associations with
Cardiovascular Risk Factors in a Cohort of Patients at High Cardiovascular Risk**

Summary of doctoral dissertation

Biomedical Sciences, Medicine (06 B)

Vilnius, 2015

The dissertation was prepared at Vilnius University in the period of 2010–2014.

Research supervisor: Prof. Dr. Marius Miglinas (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Scientific consultant: Prof. Dr. habil. Aleksandras Laucevičius (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

The dissertation will be defended at the Medical Research Council of Vilnius University:

Chairman: Prof. Dr. Feliksas Jankevičius (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Members:

Prof. Dr. habil. Bolesław Rutkowski (Medical University of Gdansk, Biomedical Sciences, Public Health – 06 B)

Prof. Dr. habil. Rūta Marija Babarskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Prof. Dr. habil. Algimantas Irnius (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Prof. Dr. Janina Didžiapetrienė (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

The dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council on January 6, 2015, at 14:00 in the Red Room of Vilnius University Hospital Santariškių Clinics. Address: Santariškių str. 2, LT–08661, Vilnius, Lithuania.

The summary of the doctoral dissertation was sent on 5th December, 2013. The summary of the doctoral dissertation and the dissertation in the full text is available at the library of Vilnius University (Universiteto str. 3, LT–01122 Vilnius, Lithuania) and on website www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius.

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Laurynas Rimševičius

Ankstyvas inkstų pažeidimas ir jo sąsajos su širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais tarp asmenų, kuriems nustatyta padidinta kardiovaskulinė rizika

Daktaro disertacijos santrauka

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2015

Disertacija rengta 2010–2014 m. Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas – prof. dr. Marius Miglinas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Mokslinis konsultantas – prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas:

Prof. dr. Feliksas Jankevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Nariai:

Prof. habil. dr. Bolesław Rutkowski (Gdansko medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B),

Prof. habil. dr. Rūta Marija Babarskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B),

Prof. habil. dr. Algimantas Irnius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B),

Prof. dr. Janina Didžiapetrienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija bus ginama viešai Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2015 m. sausio 6 d. 14:00 Vilniaus universiteto ligoninėje „Santariškių klinikos“ Raudonojoje auditorijoje. Adresas: Santariškių 2, LT–08661, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiųsta 2014 m. gruodžio 5 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje (Universiteto g. 3, LT–01122 Vilnius, Lietuva) ir VU interneto svetainėje adresu: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius.

ABBREVIATIONS

Aix - augmentation index

AixHR - heart rate adjusted augmentation index

BMI – body mass index

BP – blood pressure

DBP – diastolic blood pressure

DM – diabetes mellitus

MAP – mean arterial pressure

CAVI – cardio-ankle vascular index

cfPWV – carotid-femoral pulse wave velocity

crPWV – carotid-radial pulse wave velocity

CCA - common carotid artery

CG – Cockcroft-Gault

CKD – chronic kidney disease

CKD EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CRP – C-reactive protein

EDD – end-diastolic diameter

eGFR – estimated glomerular filtration rate

ESRD – end stage renal disease

FBG – fasting blood glucose

GFR – glomerular filtration rate

HDL - high-density lipoprotein

IDF – International Diabetes Federation

IDMS – isotopic dilution mass spectrometry

IMT - intima-media thickness

IVS – intraventricular septum

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcome

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LDL - low-density lipoprotein

LitHiR - Lithuanian High Cardiovascular Risk primary prevention programme

LVH – left ventricular hypertrophy

LV-MMI – left ventricular myocardial mass index

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

MS – metabolic syndrome

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

PWT – posterior wall thickness

PP – pulse pressure

PWV –pulse wave velocity

RWT –relative wall thickness

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation

SBP– systolic blood pressure

TG – triglycerides

UACR – urinary albumin-to-creatinine ratio

1. INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is recognized as a silent epidemic outbreak of non-communicable diseases, and is present in far more people than is anticipated. According to the 2010 Global Burden of Disease study, in the list of causes of total number of global deaths CKD rose to 18th place in 2010 with annual death rate of 16.3 per 100.000. In developed countries, the increase in prevalence of CKD has been attributed to an increase in stipulating factors, such as hypertension and diabetes.

True data on the prevalence of CKD is still emerging in many countries ranging from 2.5-10.3% in Asia and 4.2-10.0% in Europe to 8.6-15.6% in USA, with shortage of integral and standardized prophylactic care in primary health system, which should focus on early stages of CKD. The implemented methods evaluating renal function are highly underutilized, though most are cheap and non-complicated.

Also, the presence of CKD is a well-known forerunner provoking cardiovascular events. When adjusted for traditional cardiovascular risk factors, impaired renal function increases the risk of cardiovascular disease by two to four times. The underlying kidney impairment permits us to classify such patients to the same category of risk for cardiovascular death as those with severe heart disease or diabetes. The declining kidney function may increase this risk in an extent-dependent way, and recent meta-analyses show increment of this risk at $eGFR < 75 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Improvement in diagnosis of CKD in patients with high cardiovascular risk may lead to generally improved health outcome, especially considering high costs and poor outcomes in individuals with end stage kidney disease. This study focuses on epidemiology of early stages of CKD and main methods that are recommended to screen for kidney impairment in a cohort of middle-age individuals with high cardiovascular risk.

1.1 Aim and goals of the study

The aim of this study is to evaluate early stages of CKD in a cohort of middle-aged patients with high cardiovascular risk and to assess associations between kidney impairment and cardiovascular risk factors and pathological changes.

The goals of this study are:

1. To evaluate prevalence of GFR categories calculated by different equations (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD EPI) in this cohort.
2. To evaluate prevalence of albuminuria measured by both albumin and urine albumin-to-creatinine ratio in this cohort.
3. To rank this cohort by CKD risk model according to categories of albuminuria and eGFR.
4. To assess albuminuria and eGFR based on risk factors and main components of metabolic syndrome: obesity, hypertension and dyslipidemia.
5. To establish associations between albuminuria and eGFR with cardiovascular parameters: arterial stiffness, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, pathological changes in carotid and peripheral arteries.

1.2 Defensive statements

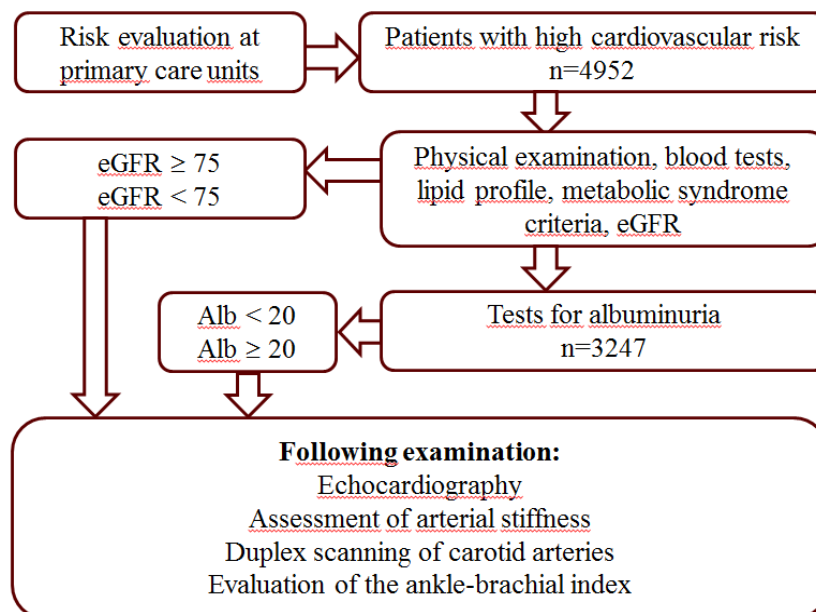
1. Renal abnormalities are prevalent in patients with high cardiovascular risk.
2. Albuminuria and reduced GFR are related to the components of metabolic syndrome.
3. Albuminuria and reduced GFR are associated with cardiovascular abnormalities.

2. SUBJECTS AND METHODS

2.1 Recruitment of patients and risk assessment

This cohort study was conducted during the period 2010-2014 at Vilnius University Hospital Santariškių Clinics. Permission No. 158200-05-490-144 was issued by the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee. All study subjects signed special subject's information and informed consent form. 4952 participants with established high cardiovascular risk were enrolled in the study. They were referred by the primary health care institutions under Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention programme. LitHiR programme recruits men at the age of 40–54 years and women at the age of 50–64 years without overt cardiovascular disease. The exclusion criteria were as follows: clinically evident coronary heart disease; documented cerebrovascular disease; clinically evident peripheral artery disease; end-stage oncological disease; any other end-stage somatic disease. Study flow is shown in fig. 1.

Fig. 1. Study flow



The high cardiovascular risk category definition was based on at least one of the characteristics described below:

1. Overall cardiovascular risk according to the SCORE system of $\geq 11\%$.
2. Systolic blood pressure ≥ 180 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg or systolic blood pressure > 160 mmHg with low diastolic blood pressure (< 70 mmHg).
3. Present metabolic syndrome – National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel (ATP III) adapted by American Diabetes Association (ADA) criteria for fasting glucose level; diabetes mellitus was found or present.
4. Atherosclerosis in large arteries (plaques in carotid, femoral, coronary arteries) was present or found according to the previously made diagnostics.
5. Early family history of coronary (ischemic) heart disease was present (in first-degree relatives: men ≤ 45 years, women ≤ 55 years old).
6. Severe dyslipidemia: total cholesterol > 7.5 mmol/l or low-density lipoprotein-cholesterol > 6 mmol/l.

All tests and procedures were performed at the same day in a room with a steady temperature of 22° C in Vascular Subdivision of the Department of Non-invasive Cardiology. Participants were advised not to eat, drink alcohol or smoke for at least 12 hours before the tests, also not to use vasoactive substances such as angiotensin-converting-enzyme inhibitors or calcium channel blockers for at least 24 hours before the tests.

2.2 Evaluation of renal function

Patients were divided into categories according to KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and

Management of Chronic Kidney Disease (Fig. 2).

Fig. 2. Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Albuminuria was measured as albumin (mg/l) and albumin-to-creatinine ratio (mg/mmol) in a first spot morning urine sample. The level of albumin in urine was determined by using immunoturbidimeter method and level of creatinine was measured by kinetic enzymatic method. Abnormal albuminuria was considered as albumin level of ≥ 20 mg/l or urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) of ≥ 2.5 mg/mmol in males and ≥ 3.5 mg/mmol in females. The glomerular filtration rate was calculated using several different techniques: Cockcroft-Gault, MDRD and CKD EPI.

To perform the analysis of associations between renal profile and cardiovascular risk factors/cardiovascular abnormalities, we have chosen eGFR measured using CKD EPI equation with a division point at 75 ml/min/1.73 m² and urine sample albumin with a division point at 20 mg/l.

2.3 Evaluation of cardiovascular risk and abnormalities

Participants underwent a physical examination, **risk profile** – lifestyle (smoking, physical activity) analysis, personal and family patterns of cardiovascular disease in the first degree blood relatives (siblings and offsprings younger than 45 years of age in men and 55 in women), anthropometry (blood pressure, heart rate, weight, height, waist circumference and body mass index, defined as weight in kilograms divided by the square of the height in meters).

Smoking was defined as a risk factor if a participant smoked at least one cigarette per day for a month and physical activity was described as 30 min of physical activity 3 or more times per week.

Body surface area was calculated using DuBois and DuBois equation: $BSA = (Wt^{0.425} \times Ht^{0.725}) \times 0.007184$). Waist circumference was measured in midway between the uppermost border of the iliac crest and the lower border of the costal margin.

Arterial blood pressure was measured with automated oscillometric devices twice with an intermission of 2 min. Arterial hypertension was diagnosed if systolic blood pressure was ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure was ≥ 90 mmHg, or patient was on antihypertensive medication. Pulse pressure was calculated as the difference between the systolic and diastolic pressure readings. Mean arterial pressure was calculated with equation $MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP)$.

Metabolic syndrome was diagnosed according to *The International Diabetes Federation* criteria:

1. Central obesity (defined as waist circumference ≥ 94 cm for European men and ≥ 80 cm for European women, with ethnicity specific values for other groups)
2. Plus any two of the following four factors:
 - a. Raised TG level: ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or specific treatment for this.
 - b. Reduced HDL concentration: < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in males and < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in females or specific treatment for this lipid abnormality.
 - c. Raised blood pressure: systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mm Hg, or treatment of previously diagnosed hypertension.

- d. Raised fasting plasma glucose (FPG) \geq 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or previously diagnosed type 2 diabetes.

Total serum cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, calculated low-density lipoprotein cholesterol (Friedewald equation), potassium, sodium were measured and plasma glucose was sampled for the estimation of fasting blood glucose levels. Patients with an earlier confirmed diagnosis of diabetes mellitus had analysis of insulin concentration and glycated hemoglobin.

The overall cardiovascular risk according to the risk estimation SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) system, approved by the European Society of Cardiology, was calculated for every participant.

Echocardiography was performed by using *General Electric Vivid 4* device. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction were analyzed. The following components of left ventricular measurements were evaluated: ejection fraction, wall thickness, relative wall thickness, interventricular septum thickness, end-diastolic diameter, myocardial mass index. Parameters for diastolic function were: early (E) and late (A) ventricular filling velocities, E/A ratio, diastolic velocity of lateral (E'lat) and medial (E'med) mitral annulus, E/E' lat ratio, E/E' med ratio, isovolumic relaxation time, deceleration time and pulmonary capillary wedge pressure.

Arterial stiffness was evaluated using two research techniques: applanation tonometry technique when pulse wave is registered using tonometer *SphygmoCor* (*SphygmoCor version 8.0* with *AtCor Medical Pty. Ltd. Software*) and cardio-ankle vascular index technique using *VaSera VS 1000* (*Fukuda Denshi, Tokyo, Japan*) device. Brachial blood pressure was recorded and the distance between the surface markings of the sternal notch and the femoral artery was measured. The data and simultaneously recorded ECG allowed the system to compute the main parameters of arterial stiffness (aortic pulse wave velocity, aortic augmentation index) and central blood pressure using pulse wave curves. Cardio-ankle vascular index was calculated automatically using two main parameters: β -parameter of arterial stiffness and cardio-ankle index.

Duplex scanning of carotid arteries for the assessment of the presence of the atherosclerotic plaques and measurement of carotid intima-media thickness was performed using high definition *Art Lab Esaote ALOKA* (Italy) ultrasound machine with

automated wall track system that comprises composite sensor. The following parameters were measured/ calculated: systolic and diastolic blood pressure in common carotid arteries (CCA), systolic and diastolic CCA diameters, CCA wall distention, CCA intima-media thickness, CCA stiffness and plaques in carotid arteries. A plaque was described as wall thickness more than 50% or intima-media thickness more than 1.5 mm.

Ankle-brachial index was performed by measuring the systolic blood pressure from both brachial arteries and from both the dorsal artery and posterior tibial arteries. The systolic pressures were recorded with a hand-held 10-mHz Doppler device. Abnormal index was considered as < 0.9 or lower and index > 1.4 rated as pseudo-positive because of arterial medial sclerosis.

2.4 Methods of statistical analysis

Statistical analysis of data was performed applying the statistical calculation system *R 2.15.1* (certified). Descriptive statistical analysis for the qualitative variables is presented in mean (M), standard deviation (SD) as well as minimal (Min.) and maximal (Max.) values and for quantitative variables – in form of absolute number (n) and percentage (%). Student's t-test was used to compare mean values of the same quantitative characteristic in both groups, when distribution of the characteristic followed normal model. Non-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon test was used to compare two different test samples when assumption of normality was not satisfied. Histograms were used to establish distribution of quantitative variables according to normal distribution model and Kolmogorov-Smirnov's criterion was used to test an appropriate statistical hypothesis. Test of χ^2 (chi quadrat test) or exact Fisher's test (in case of 2x2 contingency tables) was used to test a hypotheses of non-association of two categorical (qualitative) variables. To test the hypotheses and to define statistical significance of correlations the significance level $\alpha=0.05$ was chosen. An independent variable was entered into the regression equation if its p-value did not exceed 0.05. Two-sided p-values were presented in all cases.

3. RESULTS

3.1 General data

4952 patients entered the final analysis. 3026 (61.4%) of them were female and 1926 male (38.9%). Age difference was observed because of different inclusion criteria for cardiovascular risk. Demographic parameters, cardiovascular risk profile and blood pressure in participants of this cohort are shown in Table 1. Metabolic syndrome, hypertension and smoking were more prevalent in males, whereas the female group had a higher number of patients with family history of cardiovascular pathology. Diabetes, BMI, low physical activity and heart rate did not differ between the genders. Mass at birth was higher in male patients, but it was in a normal range for both genders. Males had significantly higher systolic, diastolic and mean arterial pressure and lower pulse pressure.

Table 1. Demographic and main clinical data

	Female	Male	<i>p value</i>
<i>Demographic data</i>			
<i>Number of participants</i>	3025	1926	
<i>Age</i>	57.6±4.2	48.3±4.3	
<i>Risk factors</i>			
<i>Smoking (%)</i>	16.6	44.4	0.001
<i>BMI (kg/m²)</i>	31.3±4.2	31.3±5.1	0.352
<i>Low physical activity (%)</i>	86.5	87.5	0.065
<i>Family history (%)</i>	34.1	32.5	0.048
<i>Metabolic syndrome (%)</i>	79.8	89	0.002
<i>Diabetes mellitus (%)</i>	17.3	16.5	0.060

<i>Hypertension (%)</i>	83.2	86.9	0.023
<i>Mass at birth (g)</i>	3167.4±967.5	3601.8±971.8	0.002
<i>HR (beats/min)</i>	70.2±11.8	69.2±11.6	0.078
<i>Blood pressure</i>			
<i>SBP (mmHg)</i>	155.5±23.0	156.9±21.7	0.04
<i>DBP (mmHg)</i>	94.1±11.6	99.1±12.5	0.001
<i>MAP (mmHg)</i>	114.6±14.6	118.4±14.9	0.001
<i>PP (mmHg)</i>	61.4±15.6	57.8±13.5	0.001

3.2 Evaluation of GFR, albuminuria and renal risk groups

Renal function was evaluated performing tests of albuminuria and eGFR. Male participants had higher serum and urine creatinine, higher albumin level and UACR. Average eGFR was also higher in male patients using three different equations: Cockcroft-Gault by 29.2 ml/min, MDRD – 11.6 ml./min./1.73m², CKD-EPI – 8.8 ml./min./1.73m². This difference could appear because of age difference between the genders in this cohort. Total serum cholesterol, HDL, LDL and potassium levels were higher in women, while TG, insulin and fasting blood glucose – in men. Detailed evaluation is shown in Table 2.

Table 2. Laboratory tests of the patients

	Female	Male	<i>p value</i>
<i>Renal parameters</i>			
<i>Serum creatinine (μmol/l)</i>	64.8±9.8	77.7±12.4	0.001
<i>Urine albumin (mg/l)</i>	11.6±41.1	18.3±48.8	0.001
<i>Urine creatinine (μmol/l)</i>	9176.4±4782.8	13695.0±5984.0	0.001
<i>ACR (mg/mmol)</i>	1.3±5.3	1.5±6.0	0.368

<i>eGFG CG (ml/min.)</i>	90.8±20.0	120.0±23.7	0.001
<i>eGFG MDRD (ml/min..1.73m²)</i>	83.2±11.2	94.8±14.5	0.001
<i>eGFG CKD-EPI(ml/min..1.73m²)</i>	90.2±10.1	99.0±10.8	0.001
<i>Lipid profile</i>			
<i>Cholesterol (mmol/l)</i>	6.9±1.4	6.4±1.4	0.001
<i>TG (mmol/l)</i>	1.9±1.4	2.8±2.8	0.001
<i>LDL cholesterol (mmol/l)</i>	4.6±1.2	4.1±1.2	0.001
<i>HDL cholesterol (mmol/l)</i>	1.4±0.3	1.1±0.3	0.001
<i>Other blood tests</i>			
<i>CRP (mg/l)</i>	3.1±4.2	3.1±5.1	0.521
<i>FBG (mmol/l)</i>	6.1±1.3	6.2±1.4	0.001
<i>Urea (mmol/l)</i>	5.3±1.4	5.3±1.3	0.352
<i>Potassium (mmol/l)</i>	4.5±0.4	4.5±0.4	0.105
<i>Sodium (mmol/l)</i>	140.1±2.4	139.2±2.4	0.001
<i>Glycated hemoglobin (%)</i>	6.0±0.6	6.0±0.8	0.487
<i>Insulin (pg/ml)</i>	84.9±61.0	101.4±65.0	0.001

In the group of eGFR < 75 ml/min/1.73 m², women had lower HDL cholesterol, higher CRP, FBG and urea (1.30±0.30 vs. 1.38±0.34 mmol/l, p=0.001, 3.98±6.25 vs. 3.08±3.98 mg/l, 6.24±1.46 vs. 6.04±1.26, p=0.027, 6.79±2.13 vs. 5.26±1.30, p=0.001), other parameters did not differ between the subgroups. In the group of albuminuria ≥ 20 mg/l, women had higher TG, CRP and FBG (2.28±1.52 vs. 2.02±1.59, p=0.047, 4.62±6.28 vs. 3.17±3.38, p=0,001, 6.78±2.28 vs. 6.18±1.27, p=0.0010). Men had higher CRP, potassium and urea in the group of eGFR < 75 ml/min/1.73 m² (5.17±15.88 vs. 2.98±4.19, p=0.001, 4.72±0.50 vs. 4.49±0.42, p=0.005, 6.80±1.79 vs. .24±1.23, p=0,001), and higher TG, CRP and FBG (3.73±5.26 vs. 2.68±2.36, p=0.001, 4.03±4.56 vs. 2.91±5.33, p=0.005, 6.94±2.47 vs. 6.16±1.17,

p=0.001) in the group of albuminuria ≥ 20 mg/l. These results demonstrate association of inflammatory process and hyperglycemia with early renal impairment.

The final analysis of GFR values was performed in 4948 patients. Average GFR were comparable using MDRD and CKD EPI equations and highly different using Cockcroft-Gault equation: 87.72 ml/min/1.73m², 88.12 ml/min/1.73m² and 102.15 ml/min.

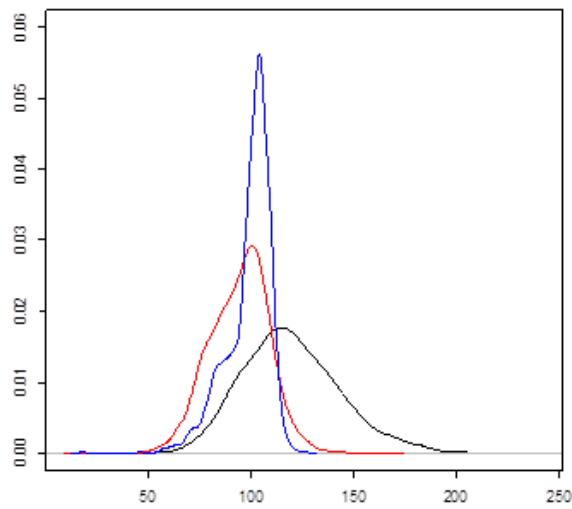
Table 3. Prevalence of eGFR categories with different equations

CKD stage	eGFR category	eGFR		
		CG	MDRD	CKD EPI
G1	>105	2050	550	59
	90-105	1109	1457	2834
G2	76-90	1109	2138	1214
	61-75	579	719	668
G3a	46-60	95	84	166
G3b	31-45	4	3	10
G4	16-30	1	3	2
G5	0-15	1	1	2

In addition to KDIGO staging, we differentiated a hyperfiltration category with eGFR > 105 ml/min/1.73m² and divided category G2 into two subcategories by eGFR 75 ml/min/1.73m². The data revealed that Cockcroft-Gault equation categorizes 41.4% of participants into hyperfiltration category, MDRD equation gives a normal distribution of GFRs and CKD EPI equation reallocates patients to G1 category from later stages of CKD (table 3). Also, Cockcroft-Gault equation classifies male individuals into G1 hyperfiltration category and female into G2 upper category, MDRD and EPI

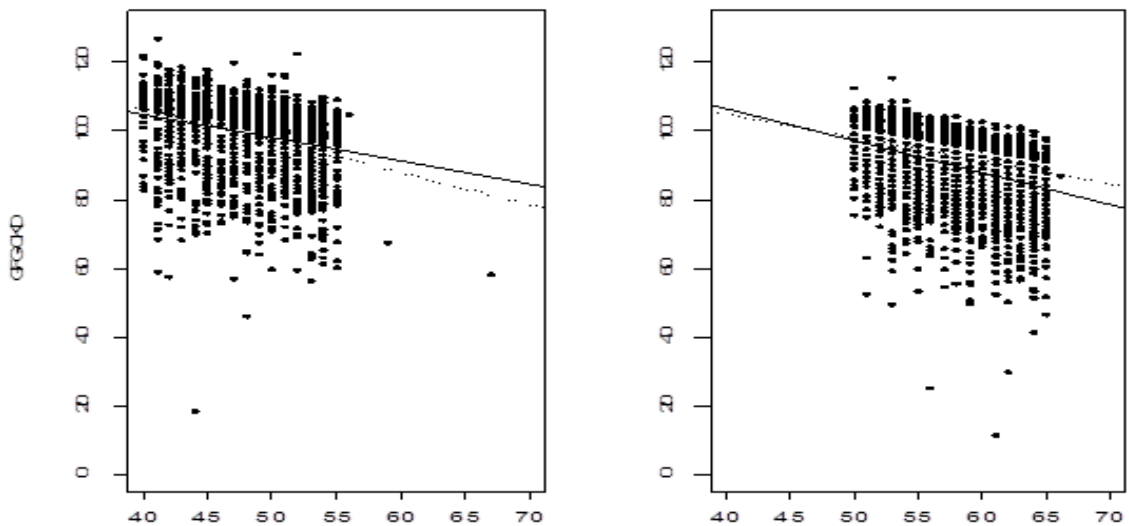
CKD equations demonstrate mostly equivalent distribution among both genders. Density curve of eGFRs according to different equations are shown in Fig. 3.

Fig. 3. Density curve of different eGFR equations (black – Cockcroft-Gault, red – MDRD, blue – CKD-EPI)



Relationship between eGFR and age was evaluated. eGFR was shown to decrease both by MDRD and CKD EPI equations with age. Fig. 3 shows this alternation with regression line.

Fig. 4. Relationship between eGFR and age (CKD EPI equation)



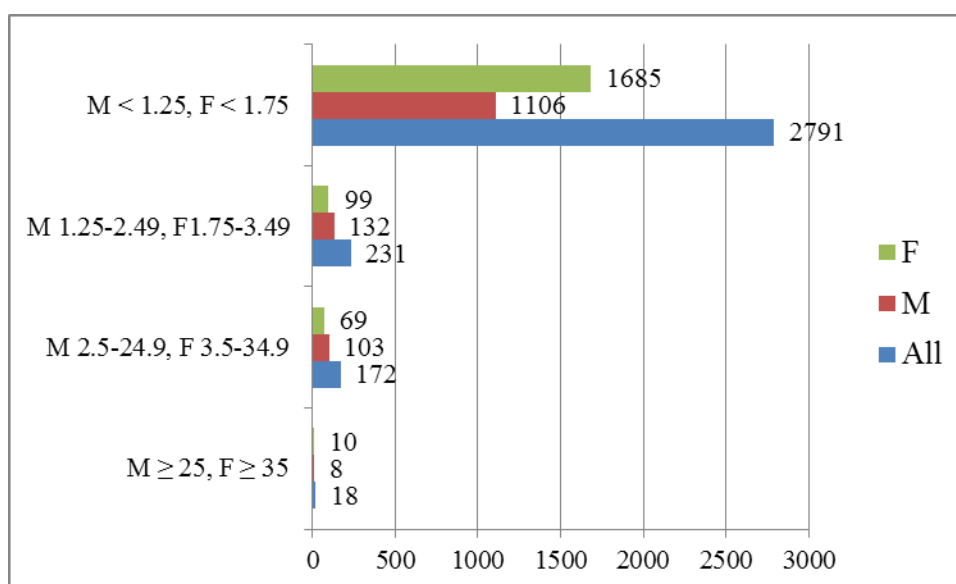
Albuminuria was assessed in 3247 patients, 1884 women (58%) and 1363 men (42%). Albumin level ≥ 20 mg/l was diagnosed for 11% (30 patients had high albuminuria ≥ 200 mg/l). 29% of the patients had albumin level of 10-19 mg/l and normal albuminuria was found in 70% of this cohort. More male participants than female were dominating in all abnormal categories of albumin level, as follow: 24 and 17.3, 13.4 and 7.6, 1.5 and 0.5% (table 4).

Table 4. Urine albumin levels

Gender	Albumin level (mg/l)			
	0-9	10-19	20-199	≥ 200
Female (%)	74.6	17.3	7.6	0.5
Male (%)	61.1	24	13.4	1.5
All (%)	69	20.1	10	0.9

Albumin-to-creatinine ratio was estimated for 3212 patients: 1863 female (58%) and 1349 male (42%). Moderately and severely increased albuminuria was found in 4.2% women and 8.2% men.

Fig. 5. Prevalance of UACR categories among males and females (n=3212)



Patients were ranked to the risk categories according to albuminuria and eGFR values. 93.7% of patients were categorized as having low risk (94.1% female and 93.7% male), 5.7% patients – as moderately increased risk (5.3% and 6.1%) , 0.5% patients – high risk (0.6% and 0.4%), very high risk – 0.1% (only male, 0.2%). This analysis showed higher distribution of men in the moderately increased and very high risk categories and higher number of women in the low risk category.

3.3 Metabolic syndrome and renal function

Hypertension was present in 82% of participants (4057 out of 4950) – 79.8% female (2412/3024) and 85.4% male (1645/1926). Patients with hypertension had lower eGFR using MDRD equation (86.8 ± 13.3 vs. 87.9 ± 13.9 , $p=0.03$), but it did not differ using CKD EPI equation. Also, albumin level and UACR were higher in hypertensive individuals (15.4 ± 47.9 vs. 8.8 ± 14.1 , $p=0.002$, and 1.5 ± 5.9 vs. 0.8 ± 1.5 , $p=0.003$). Further, we analyzed influence of the stages of hypertension on renal function. Albumin level and UACR increased progressively depending on the stage of systolic hypertension (<120, 120-129, 130-139, 140-159, 160-179, ≥ 180 mmHg – 6.2 ± 5.3 , $8.3 \pm$

10.4, 10.0 ± 18.7 , 13.2 ± 47.5 , 13.8 ± 35.1 , 24.8 ± 67.1 mg/l and 0.6 ± 0.4 , 0.7 ± 0.7 , 0.9 ± 2.0 , 1.4 ± 6.9 , 1.3 ± 3.9 , 2.4 ± 7.3 mg/mmol). The same tendency was observed in diastolic blood pressure categories (< 80, 80-84, 85-89, 90-99, 100-109, ≥ 110 mmHg – 7.8 ± 11.4 , 8.2 ± 12.1 , 10.3 ± 27.9 , 12.7 ± 44.0 , 17.8 ± 56.6 , 22.5 ± 53.1 mg/l and 0.7 ± 0.9 , 0.8 ± 1.8 , 1.0 ± 4.4 , 1.4 ± 6.9 , 1.7 ± 6.3 , 2.0 ± 4.1 mg/mmol). We did not find any changes of eGFR values depending on hypertension level. All parameters of blood pressure differed significantly in the group of albumin level ≥ 20 mg/l, when compared to lower albumin concentration group.

Table 5. Urine albumin levels and blood pressure

	Female		<i>p value</i>
	<i>Albumin < 20 mg/l</i>	<i>Albumin ≥ 20 mg/l</i>	
<i>SBP</i>	157.1 ± 22.2	168.9 ± 29.4	<0.001
<i>DBP</i>	94.8 ± 11.4	99.7 ± 14.1	<0.001
<i>MAP</i>	115.6 ± 14.0	122.8 ± 18.3	<0.001
<i>PP</i>	62.2 ± 15.5	69.2 ± 19.8	<0.001
	Male		
	<i>Albumin < 20 mg/l</i>	<i>Albumin ≥ 20 mg/l</i>	
<i>SBP</i>	156.7 ± 21.0	170.2 ± 25.5	<0.001
<i>DBP</i>	99.3 ± 12.2	106.2 ± 14.0	<0.001
<i>MAP</i>	118.4 ± 14.4	127.6 ± 17.1	<0.001
<i>PP</i>	57.4 ± 13.3	64.0 ± 15.9	<0.001

Obesity (KMI > 30 kg/m²) was found in 58.2% (2878/4944) of the patients: 56.9% (1718/3021) female and 60.3% (1161/1925) male participants. Only less than 1% of the patients had normal BMI. Paradoxically, the highest UARC was found in BMI category <25 kg/m², but highest albumin level – in two upper BMI categories (table 6).

Table 6. BMI and renal profile

BMI	n	Albumin level (mg/l)	UACR (mg/mmol)	eGFG (CG)	eGFG (MDRD)	eGFG (CKD-EPI)
< 25	67	13.9 ± 48.7	2.0 ± 10.8	74.2 ± 14.5	87.7 ± 13.4	93.9 ± 10.8
25-29	1698	11.5 ± 32.9	1.2 ± 5.0	91.8 ± 19.4	88.1 ± 13.3	94.1 ± 10.7
30-34	1893	15.4 ± 53.4	1.5 ± 6.1	106.3 ± 22.6	87.9 ± 14.2	93.6 ± 11.5
35-39	773	17.3 ± 41.9	1.6 ± 3.6	118.7 ± 25.5	86.5 ± 14.1	92.5 ± 12.0
≥ 40	211	17.6 ± 32.4	1.6 ± 3.3	136.4 ± 26.0	88.0 ± 13.4	93.8 ± 11.3

Diabetes mellitus was present in 17.0% of patients in this cohort (841/4947) – 17.3% women (523/3023) and 16.6% men (318/1924). In these individuals, higher albumin level (20.8 ± 53.6 vs. 12.9 ± 42.0) and UACR (1.2 ± 5.0 vs. 1.8 ± 7.4) and lower eGFR using CKD EPI equation (92.8 ± 11.9 vs. 93.8 ± 11.1) were found (table 7).

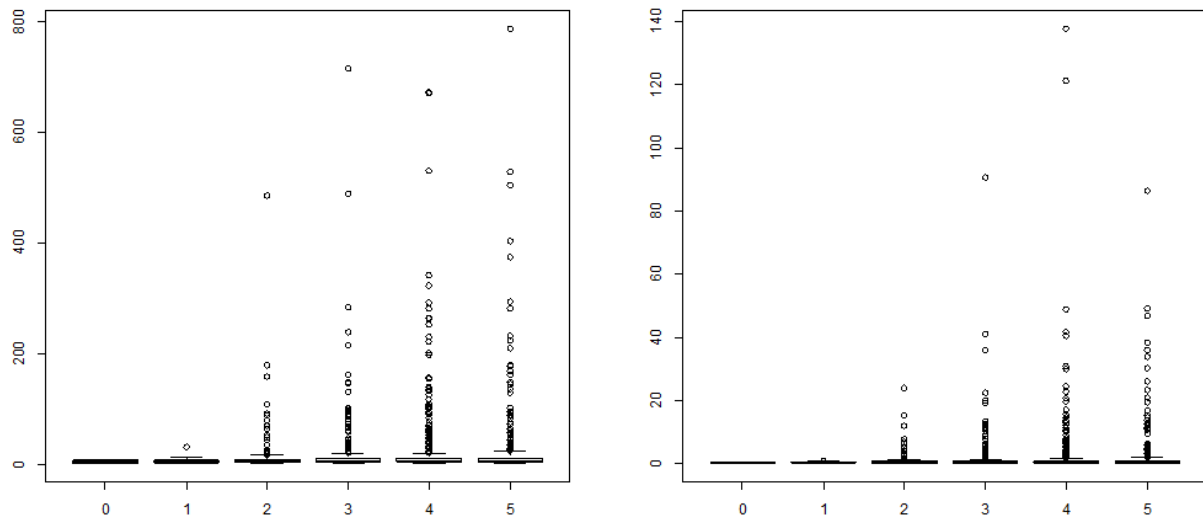
Table 7. Diabetes mellitus and renal abnormalities

	DM -	DM +	<i>p value</i>
<i>Albumin (mg/l)</i>	12.9 ± 42.0	20.8 ± 53.6	<0.001
<i>UACR (mg/mmol)</i>	1.2 ± 5.0	1.8 ± 7.4	0.015
<i>CG (ml./min.)</i>	91.5 ± 17.7	96.4 ± 19.8	<0.001
<i>MDRD (ml/min./1.73m²)</i>	83.9 ± 12.9	83.4 ± 13.2	0.295
<i>CKD-EPI (ml/min./1.73m²)</i>	93.8 ± 11.1	92.8 ± 11.9	0.015

Participants were divided into groups according to the presence (or lack thereof) of diabetes mellitus and hypertension. Both diseases were present in 13.8% of the patients (685/4980), only hypertension - 67.9%, only diabetes – 3.6%, none of these - 14.8%. The highest albumin level was found in the group of both diseases (22.79 ± 67.57 vs. 15.39 ± 47.75 if hypertension alone, vs. 7.18 ± 7.98 if diabetes alone, vs. 9.13 ± 15.19 in none pathology group). The highest UACR was also found in this group (2.12 ± 9.87 vs. 1.52 ± 5.85 vs. 0.71 ± 0.72 vs. 0.83 ± 1.60). Interestingly, diabetes was not associated with higher albuminuria levels. This finding could appear because of recruitment criteria of the programme, as patients in this cohort had been diagnosed with diabetes within a 6-month period and individuals with long-standing diabetes diagnosis were withdrawn.

According to IDF criteria, metabolic syndrome (MS) was present in 81.6% of individuals (3905/4788), 79.4% (2309/2908) female and 84.0% (1594/1876) male. Patients were divided into groups according to the presence of MS (or lack thereof) and according to the number of components of MS. 0.2% of participants had no criteria of MS, 2.5% - 1, 14.9% - 2, 29.8% - 3, 4 – 32.0% - 4, 20.6% - 5. Men mostly had 4 components, and women – 2 components of MS. Patients with metabolic syndrome had lower eGFR by using both MDRD (83.1 ± 11.3 vs. 84.3 ± 10.3 , $p=0.011$) and CKD EPI (90.0 ± 10.3 vs. 91.4 ± 8.9 , $p=0.004$) equations. Albumin level and UACR were also higher, but not statistically significant (11.7 ± 38.1 vs. 8.3 ± 14.8 mg/l, $p=0.181$, and 1.5 ± 5.4 vs. 0.9 ± 1.8 mg/mmol, $p=0.069$). All these changes were similar regardless of gender. Also, higher numbers of MS components were found in the group of eGFR < 75 ml/min/1.73m² (3.7 ± 1.0 vs. 3.5 ± 1.0 , $p<0.001$) and in the group of albumin level ≥ 20 mg/l (3.9 ± 1.0 vs. 3.7 ± 1.0 , $p < 0.001$). Albuminuria depended on the number of MS criteria: the higher the number, the higher albumin levels and UACR were found (fig. 6).

Fig. 6. Number of component of MS and albumin level (left), UACR (right)



These findings suggest a conclusion, that MS is a potential provocative factor for albuminuria and changes in eGFR. Increase in the number of MS components is concomitant with renal abnormalities in patients with high cardiovascular risk.

3.4 Renal profile and cardiovascular abnormalities

Participants of this cohort underwent further cardiovascular examination: echocardiography, assessment of arterial stiffness, duplex scanning of carotid arteries and evaluation of the ankle-brachial index.

Echocardiography was performed on 4724 individuals. Main parameters of left ventricular evaluation are shown in Table 8.

Table 8. Prevalence of left ventricular hypertrophy

Parameter	Average	Normal	Low grade LVH	Moderate grade LVH	Severe grade LVH
<i>Male (n = 1901)</i>					
<i>IVS (cm)</i>	1.11±0.14	762	1076	56	7
<i>EDD (cm)</i>	5.27±0.46	1793	85	21	2
<i>PWT (cm)</i>	1.11±0.13	820	1029	47	4
<i>RWT (cm)</i>	0.42±0.06	1099	448	238	115
<i>LV-MMI (g/m²)</i>	106.66±22.16	1309	347	162	82
<i>Female (n = 2981)</i>					
<i>IVS (cm)</i>	1.04±0.14	1001	1868	110	2
<i>EDD (cm)</i>	4.88±0.46	2498	379	90	14
<i>PWT (cm)</i>	1.04±0.20	1008	1861	106	6
<i>RWT (cm)</i>	0.42±0.07	1607	798	387	188
<i>LV-MMI (g/m²)</i>	100.35± 34.03	1403	656	432	487

In females, urine albumin level and UARC were higher in patients with abnormal end-diastolic diameter ≥ 5.31 cm (15.9±61.1 vs. 10.3±29.8 mg/l, p=0.015, and 9.74±0.55 vs. 3.56±1.17 mg/mmol, p=0.015), also in patients with thickened interventricular septum ≥ 1.0 cm (12.1±40.5 vs. 7.3±9.6 mg/l, p=0.034, and 1.42±5.66 vs. 0.78±0.76 mg/mmol, p=0.045), but not in patients with posterior wall thickness ≥ 1.0 cm or left ventricular myocardial mass index ≥ 96 g/m². There were no significant changes in eGFR values in these groups.

In male patients, albumin level was significantly higher for all parameters of LVH (in patients with interventricular septum ≥ 1.1 cm – 20.2 ± 55.4 vs. 13.5 ± 24.7 mg/l, $p=0.026$; with end-diastolic diameter ≥ 5.91 cm – 28.7 ± 86.7 vs. 17.7 ± 45.3 mg/l, $p=0.043$, posterior wall thickness ≥ 1.1 cm – 20.3 ± 55.5 vs. 13.8 ± 27.2 mg/l, $p=0.028$, with relative wall thickness ≥ 0.43 cm – 23.7 ± 63.3 vs. 15.3 ± 38.1 , with left ventricular myocardial mass index ≥ 116 g/m² – 15.5 ± 64.6 vs. 10.0 ± 24.4 mg/l, $p=0.008$). UACR was higher in abnormal left ventricular myocardial mass index (1.82 ± 8.77 vs. 1.16 ± 3.54 mg/mmol, $p=0.024$). Changes in eGFR values were mostly insignificant.

In the group with eGFR < 75 ml/min/1.73 m², LVH parameters were similar, but in the group of urine albumin level ≥ 20 mg/l, interventricular septum was thicker (1.09 ± 0.14 vs. 1.05 ± 0.13 cm, $p=0.001$) and end-diastolic diameter higher (4.97 ± 0.53 vs. 4.87 ± 0.46 cm, $p=0.015$) in female, and interventricular septum thicker (1.16 ± 0.16 vs. 1.11 ± 0.14 cm, $p=0.001$), posterior wall thickness higher (1.14 ± 0.15 vs. 1.10 ± 0.13 cm, $p=0.001$), relative wall thickness higher (0.44 ± 0.07 vs. 0.42 ± 0.06 cm, $p=0.001$) in men.

Diastolic function was evaluated with various parameters, described in methodology. In the group of eGFR < 75 ml/min/1.73 m², we found lower E/A (0.89 ± 0.26 vs. 0.96 ± 0.26 , $p=0.001$), higher A (0.86 ± 0.19 vs. 0.83 ± 0.28 m/s, $p=0.049$), lower E med (6.62 ± 1.73 vs. 7.11 ± 3.09 cm/s, $p=0.009$), higher E/E lat (9.58 ± 4.44 vs. 9.04 ± 4.01 , $p=0.029$) and higher pulmonary capillary wedge pressure (14.51 ± 5.61 vs. 13.82 ± 5.15 mmHg, $p=0.031$). In the group of urine albumin level ≥ 20 mg/l, E was higher (0.73 ± 0.17 vs. 0.75 ± 0.16 m/s, $p=0.025$), lower E/A (0.90 ± 0.29 vs. 0.95 ± 0.26 , $p=0.001$) and higher pulmonary capillary wedge pressure (13.97 ± 8.52 vs. 13.35 ± 4.71 mmHg, $p=0.04$). There were no changes of isovolumic relaxation time or deceleration time within these groups.

Arterial stiffness was evaluated for 2051 patients, 1172 female and 879 male. crPWV was higher in men, whereas cfPWV – in women. Augmentation index and heart rate-adjusted augmentation index were higher in women, as they were older. There were no differences in CAVI values (Table 8).

Table 8. Parameters of arterial stiffness

	Male	Female
<i>crPWV (m/s)</i>	9.36±1.24	8.83±1.22
<i>cfPVW (m/s)</i>	8.27±1.48	8.89±1.66
<i>Aix (%)</i>	20.37±10.23	31.30±9.20
<i>AIxHR75 (%)</i>	16.61±9.32	27.40±8.01
<i>CAVI right</i>	7.80±2.24	7.85±1.98
<i>CAVI left</i>	7.58±2.25	7.65±1.87

In female patients, $cfPWV \geq 10$ m/s was associated with higher urine albumin level (15.85±52.30 vs. 10.21±35.06 mg/l, $p=0.036$) and lower eGFR using CKD EPI equation (89.74±9.46 vs. 91.15±9.64, $p=0.031$), $crPWV \geq 10$ m/s was associated with higher UACR (2.53±11.76 vs. 1.25±4.10, $p=0.01$). In male patients, $cfPWV \geq 10$ m/s and $crPWV$ were related to higher urine albumin level (29.57±70.52 vs. 14.88±33.44 mg/l, $p=0.001$, and 21.06±53.67 vs. 14.69±32.05 mg/l, $p=0.030$), also urine albumin level was slightly higher in men with $CAVI \geq 8$ (19.47±50.66 vs. 14.14±27.76, $p=0.049$).

In the group of $eGFR < 75$ ml/min/1.73m², augmentation index and heart rate-adjusted augmentation index were lower (27.63±9.29 vs. 31.53±9.09, $p=0.001$, and 24.96±7.94 vs. 27.56±7.99, $p=0.006$) in female patients, and $cfPVW$ was higher in men (9.00±2.27 vs. 8.24±1.44 m/s, $p=0.009$). In the group of urine albumin level ≥ 20 mg/l, $cfPWV$ was significantly higher in woman (9.56±1.89 vs. 8.83±1.62 m/s, $p=0.001$), and both $cfPWV$ and $rfPWV$ higher in men (8.89±1.78 vs. 8.16±1.39 m/s, $p=0.001$, and 9.69±1.28 vs. 9.30±1.23 m/s, $p=0.001$).

Automated carotid intima-media thickness and stiffness measuring was assessed for 3342 patients, 2025 female and 1317 male. 27.5% patients had 1 plaque on the left side of the neck and 27.8% on the right side, 2 or more plaques were found respectively for 6.4% and 5.2% patients. Other parameters are shown in Table 9.

Table 9. Measurements of common carotid artery

Parameter	Average
<i>CCA DD right</i>	7.38±2.7
<i>CCA DD left</i>	7.19±0.8
<i>CCA-IMT right</i>	658.2±117.8
<i>CCA-IMT left</i>	677.4±129.0
<i>CCA SD right</i>	7.30±1.40
<i>CCA SD left</i>	7.24±1.60
<i>CCA distension right</i>	389.19±124.92
<i>CCA distension left</i>	365.17±118.6
<i>CCA stiffness right</i>	4±1.66
<i>CCA stiffness left</i>	4.24±1.73

DD –diastolic diameter, SD – systolic diameter

Patients having 1 or more plaques in the carotid pool had lower eGFR estimated by CKD EPI equation (87.8 ± 12.9 vs. 89.1 ± 12.2 , $p=0.003$). Urine albumin level and UACR were higher in these patients but did not reach statistical significance. Common carotid artery intima-media thickness was found lower in patients with $eGFR < 75$ ml/min/1.73m², (657.2 ± 117.8 vs. 676.0 ± 116.2 on right, $p=0.034$, and 676.2 ± 128.8 vs. 697.6 ± 132.0 on left, $p=0.028$), however it was within the normal range. Common carotid artery distension was higher on both sides (391.6 ± 125.1 vs. 348.5 ± 114.3 , $p<0.001$, and 367.1 ± 119.2 vs. 333.1 ± 104.2 , $p<0.001$) in this group. In the group of urine albumin level ≥ 20 mg/l, common carotid artery diastolic diameter on the left side was lower (7.2 ± 0.8 vs. 7.6 ± 1.0 , $p<0.001$) and systolic diameter were lower on both sides (7.4 ± 3.2 vs. 7.4 ± 3.2 , $p<0.001$, and 7.2 ± 0.8 vs. 7.6 ± 1.0 , $p=0.002$) in the

group of urine albumin level ≥ 20 mg/l, this group also had higher common carotid artery distension on right side (406.4 ± 142.1 vs. 389.4 ± 123.0 , $p=0.031$).

Ankle-brachial index was performed on 4942 patients. Reduced index was found in 3.9% patients on the right leg and in 5.0% patients on the left leg. In patients with index <0.9 , higher urine albumin level and higher UACR were found (21.2 ± 71.4 vs. 14.0 ± 42.3 mg/l, $p=0.028$, and 2.4 ± 10.0 vs. 1.4 ± 5.2 mg/mmol, $p=0.012$).

4. CONCLUSIONS

1. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in this cohort is 33.1% using CKD-EPI equation, 59.5% using MDRD equation and 28.9% using Cockcroft-Gault equation. There is a tendency of lower GFR in older age.
2. Urine albumin level ≥ 20 mg/l was found in 11.0% of patients and abnormal UACR was present in 13.1% patients. Men had higher prevalence of albuminuria.
3. 93.7% individuals in this cohort were classified as having low risk for progression of CKD, 5.7% - moderate risk, 0.5% - high risk, and 0.1% - very high risk.
4. Combination of diabetes mellitus and hypertension is associated with albuminuria, but not with changes in eGFR. Albuminuria also has a strong association with the number of components of metabolic syndrome.
5. These associations between renal profile and cardiovascular abnormalities were present in this cohort of patients:
 - a. Left ventricular hypertrophy is related to albuminuria, but not glomerular filtration rate.
 - b. Diastolic dysfunction is associated with both albuminuria and reduced eGFR.
 - c. Albuminuria and reduced eGFR have a connection with pulse wave velocity, but not with CAVI or augmentation index.
 - d. Common carotid artery distension, intima-media thickness and presence of plaques are connected with reduced eGFR, common carotid artery diameter is associated with albuminuria
 - e. Lower ankle-brachial index is associated with albuminuria.

5. PUBLICATIONS

1. Rimševičius L, Aksionova A, Miglinas M, Badarienė J, Ryliškytė L, Čypienė A, Kasiulevičius V, et al. Rationale of screening for early kidney damage in patients with high cardiovascular risk: nephrologist's point of view. *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 2013; 1(19):1-8.
2. Rimševičius L, Skorniakov V, Laucevičius A, Miglinas M. Evaluation of estimated glomerular filtration rate using Cockcroft-Gault and CKD-EPI formulas in a cohort of patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Journal of Hypertension*. 2011; 29: e421.
3. Rimsevicius L, Navickas R, Ryliskyte L, Visockiene Z, Ozary-Flato M, Laucevicius A, et al. Cardiovascular risk in the view of individual risk factors in patients with more than 1 risk factor present. *Artery Research*. 2011; 5(6):199
4. Rimševičius L, Tracevičiūtė J, Ryliškytė L, Badarienė J, Čypienė A, Kasiulevičius, et al. Galutinių glikozilimo produktų kaupimosi sąsajos su ankstyvu inkstų pažeidimu organizme ligonių, sergančių metaboliniu sindromu. *Medicinos teorija ir praktika*. 2012; 4.2(18):588-591.
5. Rimševičius L, Kaklauskaitė G, Rekašius T, Badarienė J, Laucevičius A, Miglinas M. Inkstų pažeidimo paplitimas nacionalinėje patikros programoje tarp suaugusių vidutinio amžiaus asmenų, turinčių didelę kardiovaskulinę riziką. *Medicinos teorija ir praktika*. 2014; 20(3):231-238.
6. Rimsevicius L, M. Miglinas M, A. Laucevicius A. Renal profile in a cohort of patients with high cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*. 2014; 32:e262-3.

6. PRESENTATIONS

1. Rimševičius L. Recognition of kidney damage in hypertensive patients: is early intervention beneficial? Vilnius-Gdansk meeting in hypertension, kidney disease and cardiovascular prevention. Gdansk, 11 May, 2012.
2. Rimševičius L. Evaluation of renal function in high risk populations: caveats and pitfalls. XI Baltic Nephrology Conference. Tartu, 21 September, 2012.
3. Rimševičius L. Renal data in The Lithuanian high cardiovascular risk primary prevention programme. Širdies ir kraujagyslių, inkstų bei metabolinių ligų gydymo aktualijos. Vilnius, 4 September, 2013.
4. Rimševičius L. Renal impact of metabolic syndrome in a high-risk cohort. Vilnius-Gdansk meeting in hypertension, kidney disease and cardiovascular prevention. Gdansk, 3 October, 2014.
5. Rimsevicius L, Kaklauskaitė G, Rekašius T, Badarienė J, Ryliskyte L, Petrulioniene Z, et al. Assotiation of lipid levels and estimated glomerular filtration rate in a cohort of patients having high cardiovascular risk. The 2nd World Congress on Clinical Lipidology, Vienna, 7 December, 2014.

7. BRIEF INFORMATION ABOUT DISSERTANT

First name	Laurynas
Surname	Rimševičius
Date of birth	16 March, 1981
Office address	Nephrology Center, Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos, Santariškių st. 2, Vilnius, Lithuania, LT- 08861
Education	1999-2005 Vilnius University, Faculty of Medicine
Certification	Since 2005 – Medical doctor Since 2009 – Nephrologist
Work experience	Since 2005 – medical doctor and nephrologist at Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos Since 2007 – author and editor at „Veido periodikos leidykla“ Since 2010 – lecturer at Vilnius university
Scientific interest	Epidemiology and prevention of kidney diseases Renal replacement therapies Transplantation in high risk groups
Teaching activity	Diagnostic tools and prevention of early kidney injury Planning and initiating renal replacement therapies Transplantation in highly sensitized patients
Works of applied scientific activity	Guidelines of ABO-incompatible kidney transplantation and kidney and pancreas complex transplantation in VUH SK Methodology of peritoneal dialysis in VUH SK Supervisor of scientific activity in VU Students’ Scientific Association
Membership	Lithuanian Kidney Foundation, council member Lithuanian Association of Nephrology, Dialysis and Transplantation International Society of Nephrology

SANTRAUKA

Ivadas

Lėtinė inkstų liga (LIL) – nerimą keliantis ir kelis pastaruosius dešimtmečius vis dažniau nustatomas neužkrečiamas susirgimas. 2010 m. Pasaulinio ligų paplitimo analizė (angl. *Global Burden of Disease*) nustatė, kad LIL nuo 1990 iki 2010 m. pagal mirtingumo rodiklius pakilo į 18 poziciją ir siekia 16,3 atvejų 100,000 gyventojų. Išsivysčiusiose šalyse pagrindinės lėtinio inkstų pažeidimo priežastys – cukrinis diabetas ir hipertenzija. Žemesnio ekonominio lygio valstybėse pagrindiniu etimologiniu veiksniu dėl blogos sanitarinės būklės, nepakankamo aprūpinimo vandeniu ir infekcinių ligų plitimo išlieka glomerulonefritai. Pagal netektus gyvenimo metus LIL nusileidžia tik AIDS ir cukriniu diabetu sergantiems asmenims.

Inkstų ligos paspartina širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijas. Kelios naujos metaanalizės parodė, kad mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų savarankiškai didėja, kai glomerulų filtracijos greitis (GFG) sumažėja $< 75 \text{ ml./min/1,73 m}^2$. Cukriniu diabetu sergančių pacientų mirtys taip pat dažnai lydimos LIL ar galutinės stadijos inkstų ligos: vienas tyrimas parodė, kad mirtingumas dėl diabetinės nefropatijos 4-9 kartus didesnis, negu oficialiai skelbiama.

Daugelyje šalių inkstų ligoms atskirų programų nėra, jos vyksta nepakankamai efektyviai ir vangiai. Didelių epidemiologinių studijų duomenys bendroje populiacijose rodo skirtingą LIL paplitimą: Europoje 4,2–10 proc., JAV 8,6–15,6 proc., Azijoje 2,5–10,3 proc., Australijoje – 11,2 proc. 80-90% LIL sudaro ankstyvųjų stadijų pacientai, kurių paplitimą nustatyti sudėtinga. Nors publikuojama daug epidemiologinių duomenų, jie pateikiami heterogeninėse populiacijose, trūksta inkstų patologijos diagnostikos vienodumo – tyrimai remiasi skirtingomis glomerulų filtracijos greičio formulėmis, skiriasi proteinurijos nustatymo metodai. Tik pastarajame dešimtmetyje pasiūlytos patogios LIL klasifikacijos schemos.

Šiame darbe pirmą sykį Lietuvoje pateikiami didelės kohortos pacientų, turinčių padidintą širdies ir kraujagyslių riziką, inkstų rodikliai ir jų sąsajos su kardiovaskulinės rizikos veiksniais bei pažeidimais.

Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas – nustatyti inkstų pažeidimo paplitimą didelę kardiovaskulinę riziką turinčių vidutinės amžiaus pacientų grupėje ir įvertinti inkstų pažeidimo sąsajas su kardiovaskulinės rizikos veiksniais bei kardiovaskulinės sistemos parametrais.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti glomerulų filtracijos greičio pokyčius tiriamoje grupėje remiantis įvairiomis glomerulų filtracijos greičio (aGFG) formulėmis (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI).
2. Įvertinti albuminurijos pasireiškimą tiriamoje grupėje remiantis albumino šlapime ir albumino-kreatinino santykio šlapime matavimu.
3. Suskirstyti tiriamos grupės asmenis pagal inkstų pažeidimo progresavimo kategorijas.
4. Nustatyti albuminurijos ir aGFG kategorijų pasiskirstymą priklausomai nuo rizikos veiksnių ir metabolinio sindromo kriterijų (nutukimo, diabeto, hipertenzijos, dislipidemijos).
5. Nustatyti albuminurijos ir aGFG pokyčių sąsajas su kitų kardiovaskulinės sistemos rodiklių (arterijų standumo, širdies echoskopijos, periferinių ir miego arterijų) parametrais.

Ginamieji teiginiai

1. Inkstų pažeidimas yra paplitęs didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų tarpe.
2. Albuminurija susijusi su metabolinio sindromo parametrais.
3. Pakitęs glomerulų filtracijos greitis susijęs su metabolinio sindromo parametrais.
4. Albuminurija susijusi su kardiovaskulinės sistemos pažeidimu.
5. Pakitęs glomerulų filtracijos greitis susijęs su kardiovaskulinės sistemos pažeidimu.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

Atliktas kohortinis tyrimas 2010–2014 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Tyrimui gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto pritarimas Nr. 158200-05-490-144. Gauti visų tiriamųjų raštiški sutikimai dalyvauti tyrime. Tyrimui atlikti panaudoti duomenys 4952 asmenų, kurie 2010 m. sausio mėn. – 2014 m. liepos mėn. kreipėsi pirminės sveikatos priežiūros įstaigų siuntimu į VUL Santariškių klinikų Prevencinės kardiologijos poskyrį pagal Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencijos priemonių programą.

Tyrime dalyvaujantiems asmenims buvo nustatyta didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, remiantis bent vienu iš šių kriterijų: ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezė šeimoje, arterinis kraujospūdis, cukrinis diabetas, arterijų liga, metabolinis sindromas, didelis SCORE balų skaičius ir sunki dislipidemija. Tiriamieji privalėjo būti nesirgę sunkia širdies ir kraujagyslių patologija (miokardo infarktu, galvos smegenų kraujotakos sutrikimu, tromboze). Tiriamųjų amžius pasirinktas pagal didžiausią kardiovaskulinės rizikos pasireiškimo tikimybę – moterų 50–65 m. ir vyrų 40–55 m.

Visi tyrimai vienam asmeniui atlikti tą pačią dieną patalpose, kuriose palaikoma pastovi 22°C oro temperatūra. Rekomenduota atvykti nevalgčius, nerūkius, negėrus alkoholio ir kofeiną turinčių gėrimų mažiausiai 12 valandų, nevartojus arterijų sienelės struktūrą ir funkciją veikiančių vaistų – (angiotenzino receptorių inhibitorių, kalcio kanalų blokatorių) - 24 val.

Pacientai suskirstyti į grupes pagal inkstų pažeidimą, remiantis apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu (aGFG) ir albuminurija. Duomenų analizei pritaikyta lėtinės inkstų ligos klasifikacija, remiantis Inkstų ligų pasaulinių išeičių pagerinimo (KDIGO) gairėmis. Pacientai suskirstyti į kategorijas pagal lėtinės inkstų ligos stadijas: G1 \geq 90, G2 60-89, G3a 45-59, G3b 30-44, G4 15-29, G5 $<$ 15 ml/min./1,73 m² ir/ar dializė, pagal albuminuriją: albumino-kreatinino santykis A1 $<$ 3, A2 3-30, A3 $>$ 30 mg/mmol. Albuminurijos ir aGFG kategorijos panaudotos apskaičiuoti inkstų pažeidimo progresavimo rizikai: R1 (maža), R2 (didelė), R3 (vidutinė), R4 (didelė), R5 (labai didelė).

Anamnezės duomenys apie kardiovaskulinės rizikos veiksnius, kitas ligas, rūkymą, gimimo svorį, vartojamus vaistus surinkti apklausiant tiriamuosius. Rūkymas buvo laikomas rizikos veiksniu, jei per dieną tiriamasis surūkydavo bent vieną cigaretę ir rūkė daugiau nei mėnesį. Fiziškai aktyviu buvo vadinamas 3 ir daugiau kartų per savaitę daugiau kaip 30 min. aktyvia fizine veikla užsiimantis asmuo.

Visiems asmenims standartizuotu ūgio matuokliu išmatuotas ūgis, standartizuotomis ir kalibruotomis medicininėmis elektroninėmis svarstyklėmis - kūno masė. Apskaičiuotas kūno masės indeksas, remiantis formule $KMI = \frac{\text{kūno masė}}{\text{ūgis}^2}$, ir kūno paviršiaus plotas, remiantis DuBois and DuBois formule: $KPP = (\text{svoris}^{0,425} \times \text{ūgis}^{0,725}) \times 0,007184$. Liemens apimtis išmatuota tiriamajam nekvėpuojant vidurinėje liemens linijoje tarp apatinės šonkaulių ribos ir klubakaulio sparno. Metabolinio sindromo diagnostika atlikta remiantis IDF kriterijais. Pacientų širdies ir kraujagyslių rizika apskaičiuota remiantis SCORE skalę. Rizika laikoma padidėjusia, jei rezultatas yra \geq 5 %.

Arterinis kraujospūdis (AKS) matuotas 2 sykius su 5 min. pertrauka ir išvestas jų vidurkis. Jei skirtumas rastas > 5 mmHg, matavimas pakartotas. Arterinė hipertenzija diagnozuota, jei sistolinis kraujo spaudimas ≥ 140 mmHg, diastolinis kraujo spaudimas ≥ 90 mmHg arba pacientas vartojo vaistus hipertenzijai gydyti. Pulsinis spaudimas (PS) paskaičiuotas iš sistolinio ir diastolinio AKS skirtumo ($PS = SAKS - DAKS$). Pagrindinis AKS (PAKS) paskaičiuotas pagal formulę $PAKS = DAKS + 1/3 (SAKS - DAKS)$.

Veniniame kraujyje iširta gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius, C reaktyviojo baltymo, natrio, kalio, šlapalo, bendrojo cholesterolio, insulino, glikozilinto hemoglobino, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL), trigliceridų (TAG) koncentracija, koncentracija plazmoje; mažo tankio lipoproteinų (MTL) koncentracija apskaičiuota pagal Friedewald'o formulę.

Kreatininas kraujyje matuotas izotopų diliucijos masės spektrometrijos metodu. Albuminurija apskaičiuota remiantis albumino kiekiu rytiniame šlapime (mg/l) ir albumino-kreatinino santykiu rytiniame šlapime (mg/mmol). Albuminas šlapime matuotas imunoturbimetriniu metodu, kreatininas šlapime nustatytas kinetiniu šarminiu citrato metodu. Albuminurijos norma remiantis kiekybiniu pamatavimu laikyta < 20 mg/g, albumino-kreatinino santykio norma laikyta vyrams $\geq 2,5$ mg/mmol, moterims $\geq 3,5$ mg/mmol. Glomerulų filtracijos greitis (GFG) apskaičiuotas pagal šias formules: Cockcroft-Gault, MDRD ir CKD-EPI.

Širdies ultragarsiniai tyrimai atlikti aparatu *General Electric Vivid 4*. Širdies ertmių dydžiai, sienelių storis, išstūmimo frakcija, vožtuvų funkcija (regurgitacija) ir kiti rodikliai buvo vertinami taikant standartines metodikas bei kriterijus. Žinant, kad LIL susijusi su kairiojo skilvelio hipertrofija ir diastoline disfunkcija, vertinti šių dviejų širdies pažeidimų rodmenys.

Arterijų standumas buvo matuojamas apskaičiuojant pulsinės bangos greitį ir augmentacijos indeksą aplanaciniu tonometru *Sphygmocor v. 8,0*, matuojant širdies kulkšnies indeksą aparatu *VaSera VS 1000*.

Miego arterijos tirtos didelės skiriamosios gebos ultragarsiniu aparatu, turinčiu automatinę sienelės suradimo sistemą, *ART Lab. The arterial Analyzer*. Tirtas

bendrosios miego arterijos išsitempimas, standumas, diametrai sistolės ir diastolės metu, intimos-medijos storis. Aterosklerozine plokštele laikyta aplinkinės sienelės sustorėjimas daugiau nei 50 % arba intimos-medijos storis $> 1,5$ mm.

Vertinant periferinės kraujotakos sutrikimą, tiriamiesiems nustatytas kulkšnies-žasto indeksas. Patologiniu laikytas indeksas $< 0,9$. Ligoniams, kuriems KŽI nustatytas $> 1,4$, pokyčiai vertinti kaip pseudopozityvūs dėl medijos sklerozės.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant sertifikuotą statistinių skaičiavimų sistemą R 2.15.1. Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Kiekybiniais kintamiesiems aprašomoji statistika pateikiama aritmetiniu vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ir minimalia bei maksimalia reikšmėmis, kokybiniais – absoliutaus skaičiaus ir procentinės dalies pavidalu. To paties kiekybinio požymio vidurkiams palyginti dviejose grupėse, kai požymis pasiskirstęs pagal normalųjį dėsnį, naudotas Stjudento t -testas. Dviem nepriklausomoms imtims palyginti, netenkinant normalumo prielaidos, naudotas neparametrinis Mano–Vitnio–Vilkoksono testas. Dviejų kategorinių (kokybinių) kintamųjų nepriklausomumo hipotezei tikrinti naudotas χ^2 (chi kvadrato) požymių nepriklausomumo arba tikslusis Fišerio testas (2×2 dydžio dažnių lentelių atveju). Tiesinei priklausomybei tarp požymių įvertinti vykdyta požymių koreliacinė analizė: Pirsono koreliacijos koeficientas (r), Spirmeno koreliacijos koeficientas. Hipotezėms tikrinti ir sąsajų statistiniam patikimumui nustatyti pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$. Nepriklausomas kintamasis buvo įtraukiamas į regresijos lygtį, jei jo p -reikšmė neviršijo 0,05. Visur pateikiamos dvipusės p reikšmės.

REZULTATAI

Galutinėje analizėje nagrinėti 4952 pacientų duomenys – 3026 moterų (61,4%) ir 1926 vyrų (38,9%). Skirtingas amžiaus vidurkis tarp vyrų ir moterų šioje imtyje buvo dėl specifinių atrankos kriterijų aprašant padidintą širdies ir kraujagyslių ligų riziką – tiriamų moterų amžius $57,6 \pm 4,2$, vyrų - $48,3 \pm 4,3$.

Rūkymas, metabolinis sindromas ir hipertenzija labiau paplitę buvo tarp vyrų (atitinkamai 44,4 ir 16,6%, $p=0,001$, 89,0 ir 79,8%, $p=0,002$, 86,9 ir 83,2%, $p=0,023$). Vyrams taip pat nustatyta didesnio laipsnio sistolinė, diastolinė hipertenzija, didesnis pagrindinis arterinis kraujospūdis ir mažesnis pulsinis spaudimas (atitinkamai $156,9\pm 21,7$ ir $155,5\pm 23,0$ mmHg, $p=0,002$, $99,1\pm 12,5$ ir $94,1\pm 11,6$ mmHg, $p=0,001$, $118,4\pm 14,9$ ir $114,6\pm 14,6$ mmHg, $p=0,001$, $57,8\pm 13,5$ ir $61,4\pm 15,6$ mmHg, $p=0,001$). Moterims buvo būdingesnė teigiama kardiovaskulinės patologijos šeiminė anamnezė (34,1 ir 32,5%, $p=0,048$). Kiti pagrindinės analizės rodikliai (diabeto paplitimas, širdies susitraukimų dažnis, kūno masės indeksas, fizinis aktyvumas) tarp lyčių nesiskyrė.

Vertinant inkstų veiklą, atliktas kreatinino kraujo serume, albumino šlapime ir kreatinino šlapime nustatymas, apskaičiuotas GFG pagal tris skirtingas formules. Kreatininas kraujo serume ir šlapime bei albuminas šlapime buvo didesni vyrams (atitinkamai $77,7\pm 12,4$ ir $64,8\pm 9,8$ mkmol/l, $p=0,001$, $13695,0\pm 5984,0$ ir $9176,4\pm 4782,8$ mkmol/l, $p=0,001$, $18,3\pm 48,8$ ir $11,6\pm 41,1$ mg/l, $p=0,001$). Visų trijų formulių vidurkiai skyrėsi tarp lyčių ir buvo didesni vyrams: Cockcroft-Gault $120,0\pm 23,7$ ir $90,8\pm 20,0$, $p=0,001$, MDRD $94,8\pm 14,5$ ir $83,2\pm 11,2$, $p=0,001$, CKD EPI $99,0\pm 10,8$ ir $90,2\pm 10,1$, $p=0,001$. Šis skirtumas greičiausiai nustatytas dėl skirtingų amžiaus grupių vyrų ir moterų tarpe, nes GFG – nuo amžiaus priklausomas parametras. Lipidų apykaitos rodikliai taip pat patikimai skyrėsi tarp lyčių: bendras cholesterolis, DTL-cholesterolis ir MTL-cholesterolis buvo didesnis moterų ($6,9\pm 1,4$ ir $6,4\pm 1,4$ mmol/l, $p=0,001$, $1,4\pm 0,3$ ir $1,1\pm 0,3$ mmol/l, $p=0,001$, $4,6\pm 1,2$ ir $4,1\pm 1,2$ mmol/l, $p=0,001$), trigliceridai – vyrų ($2,8\pm 2,8$ ir $1,9\pm 1,4$, $p=0,001$). Didesnė gliukozės ir insulino koncentracija serume nustatyta vyrams ($6,2\pm 1,4$ ir $6,1\pm 1,3$ mmol/l, $p=0,001$, $101,4\pm 65,0$ ir $84,9\pm 61,0$ pg/ml, $p=0,001$), natrio – moterims ($140,1\pm 2,4$ ir $139,2\pm 2,4$ mmol/l, $p=0,001$), kiti kraujo rodikliai tarp lyčių nesiskyrė.

aGFG grupėje < 75 ml/min/1,73 m² moterims nustatytos mažesnės DTL cholesterolio, didesnės CRB, gliukozės ir šlapalo koncentracijos kraujyje ($1,30\pm 0,30$ ir $1,38\pm 0,34$ mmol/l, $p=0,001$, $3,98\pm 6,25$ ir $3,08\pm 3,98$ mg/l, $6,24\pm 1,46$ ir $6,04\pm 1,26$, $p=0,027$, $6,79\pm 2,13$ ir $5,26\pm 1,30$, $p=0,001$). Albuminurijos ≥ 20 mg/l grupėje moterims rasta didesnė trigliceridų CRB, gliukozės koncentracija ($2,28\pm 1,52$ ir $2,02\pm 1,59$, $p=0,047$, $4,62\pm 6,28$ ir $3,17\pm 3,38$, $p=0,001$, $6,78\pm 2,28$ ir $6,18\pm 1,27$, $p=0,001$), Vyrų aGFG grupėje < 75 ml/min./1,73m² nustatytas padidintas CRB, kalio ir šlapalo kiekis

kraujyje ($5,17 \pm 15,88$ ir $2,98 \pm 4,19$, $p=0,001$, $4,72 \pm 0,50$ ir $4,49 \pm 0,42$, $p=0,005$, $6,80 \pm 1,79$ ir $,24 \pm 1,23$, $p=0,001$), o albuminurijos ≥ 20 mg/l grupėje – padidintas trigliceridų, CRB ir gliukozės kiekis ($3,73 \pm 5,26$ ir $2,68 \pm 2,36$, $p=0,001$, $4,03 \pm 4,56$ ir $2,91 \pm 5,33$, $p=0,005$, $6,94 \pm 2,47$ ir $6,16 \pm 1,17$, $p=0,001$). Šie pokyčiai rodo, kad ankstyvosiose inkstų pažeidimo stadijose svarbi hiperglikemijos ir uždegiminio proceso reikšmė.

GFG analizė atlikta 4948 pacientams. Vidutinis aGFG buvo panašus apskaičiuavus MDRD ir CKD EPI formulėmis, ryškiausiai skyrėsi apskaičiuavus pagal Cockcroft-Gault formulę: $87,72$ ml/min./ $1,73m^2$, $88,12$ ml/min./ $1,73m^2$ ir $102,15$ ml/min. Cockcroft-Gault formulė didžiąją dalį tiriamųjų (41,4%) suklasifikavo į aGFG hiperfiltracijos kategoriją ≥ 105 ml/min./ $1,73m^2$, MDRD formule apskaičiuotas GFG pasiskirstė pagal normalųjį skirstinį, o CKD EPI formulė dalį vėlyvesniųjų LIL stadijų pacientų vyrų perklasifikavo į G1 kategoriją, o moterų – į G2 viršutinę kategoriją. Vertinant aGFG priklausomybę nuo amžiaus nustatyta, kad senstant aGFG mažėja, didesnis mažėjimo greitis rastas moterims.

Albumino koncentracija vienkartiname rytiniame šlapime įvertinta 3247 pacientams - 1884 moterims (58%) ir 1363 vyrams (42%). Albuminurija ≥ 20 mg/l nustatyta 11% asmenų (30 jų ≥ 200 mg/l). 29% asmenų albumin koncentracija šlapime pateko į 10-19 mg/l ribas, o normali albuminurija aptikta 70% tirtųjų. Visose padidinto albumin kiekio šlapime kategorijose daugiau buvo vyrų: 24 ir 17,3, 13,4 ir 7,6, 1,5 ir 0,5%. Albumino-kreatinino santykis šlapime buvo nustatytas 3212 pacientų – 1863 moterims (58%) ir 1349 vyrams (42%). Vidutiniškai ir ryškiai padidinta albuminurija rasta 4,2% moterų ir 8,1% vyrų.

Tirtieji asmenys buvo suskirstyti į kategorijas remiantis albuminurijos ir aGFG intervalais: 93,7% priskirti mažai inkstų ligų progresavimo rizikai (94,1% moterų ir 93,7% vyrų), 5,7% - vidutinei rizikai (5,3% ir 6,1%) , 0,5% - didelei (0,6% ir 0,4%), 0,1% - labia didelei (tik vyrai, 0,2%). Ši analizė parodė, kad vyrų daugiau yra labai didelės ir vidutinės rizikos kategorijose, moterų – mažos ir labai didelės rizikos grupėse.

Hipertenzija aptikta 82% asmenų (4057/4950) – 79,8% moterų (2412/3024) ir 85,4% vyrų (1645/1926). Asmenims su hipertenzija rastas sumažintas aGFG remiantis MDRD formule ($86,8 \pm 13,3$ ir $87,9 \pm 13,9$, $p=0,03$). Taip pat jiems nustatytas padidintas

albumin šlapime kiekis ir didesnis albumino-kreatinino santykis ($15,4 \pm 47,9$ ir $8,8 \pm 14,1$, $p=0,002$, $1,5 \pm 5,9$ ir $0,8 \pm 1,5$, $p=0,003$). Išnagrinėjus hipertenzijos stadijų įtaką inkstų veiklai paaiškėjo, kad albumino kiekis šlapime ir albumino-kreatinino santykis didėjo didėjant sistolinės hipertenzijos stadijai (<120, 120-129, 130-139, 140-159, 160-179, ≥ 180 mmHg – $6,2 \pm 5,3$, $8,3 \pm 10,4$, $10,0 \pm 18,7$, $13,2 \pm 47,5$, $13,8 \pm 35,1$, $24,8 \pm 67,1$ mg/l ir $0,6 \pm 0,4$, $0,7 \pm 0,7$, $0,9 \pm 2,0$, $1,4 \pm 6,9$, $1,3 \pm 3,9$, $2,4 \pm 7,3$ mg/mmol), tas pats efektas rastas ir analizuojant diastolinės hipertenzijos kategorijų įtaką (< 80, 80-84, 85-89, 90-99, 100-109, ≥ 110 mmHg – $7,8 \pm 11,4$, $8,2 \pm 12,1$, $10,3 \pm 27,9$, $12,7 \pm 44,0$, $17,8 \pm 56,6$, $22,5 \pm 53,1$ mg/l ir $0,7 \pm 0,9$, $0,8 \pm 1,8$, $1,0 \pm 4,4$, $1,4 \pm 6,9$, $1,7 \pm 6,3$, $2,0 \pm 4,1$ mg/mmol). GFG vertės nepriklausė nuo hipertenzijos stadijos. Visi arterinio kraujospūdžio parametrai (sistolinis, diastolinis, pagrindinis ir pulsinis spaudimai) nustatyti sutrikę albuminurijos ≥ 20 mg/l grupėje.

Nutukimas (KMI > 30 kg/m²) diagnozuotas 58,2% (2878/4944) pacientų: 56,9% (1718/3021) moterų ir 60,3% (1161/1925) vyrų. Tik mažiau nei 1% asmenų nustatytas normalus KMI. Didžiausias albumino-kreatinino santykis šlapime rastas KMI < 25 kg/m² kategorijoje, tačiau didžiausias albumino kiekis šlapime – dviejose viršutinėse KMI kategorijose.

Cukriniu diabetu sirgo 17,0% tirtųjų (841/4947): 17,3% moterų (523/3023) ir 16,6% vyrų (318/1924). Šiems asmenims nustatytas didesnis nei diabetu nesergančiųjų asmenų albumino kiekis šlapime ir albumino-kreatinino santykis šlapime (atitinkamai $20,8 \pm 53,6$ ir $12,9 \pm 42,0$ mg/l, $1,2 \pm 5,0$ ir $1,8 \pm 7,4$ mg/mmol), taip pat mažesnis aGFG apskaičiuavus pagal CKD EPI formulę ($92,8 \pm 11,9$ ir $93,8 \pm 11,1$).

Asmenys padalinti į grupes remiantis hipertenzijos ir cukrinio diabeto statusu. Abi ligos nustatytos 13,8% pacientų (685/4980), tik hipertenzija - 67,9%, tik cukrinis diabetas (išimtinai 2 tipo) – 3,6%, nė viena patologija - 14,8% asmenų. Didžiausias albumino kiekis šlapime rastas abejomis ligomis sergančiųjų asmenų tarpe ($22,79 \pm 67,57$), mažesnis – tarp sergančiųjų tik hipertenzija ($15,39 \pm 47,75$) ar tarp sveikų ($9,13 \pm 15,19$), mažiausias – tarp sergančiųjų cukriniu diabetu ($7,18 \pm 7,98$). Dvigubos patologijos grupėje taip pat nustatytas ir didžiausiais albumino-kreatinino santykio šlapime vidurkis. Jokios aiškios GFG pasiskirstymo tendencijos šiose sudarytose grupėse

nebuvo aptikta. Cukrinio diabeto grupėje albuminurija nebuvo ryški, tačiau šį radinį paaiškina tiriamųjų atrankos kriterijai – tirti asmenys, kuriems cukrinis diabetas buvo diagnozuotas ne anksčiau kaip per 6 mėn. prieš įtraukiant į programą ar įtraukimo metu.

Remiantis Tarptautinės diabeto federacijos (IDF) kriterijais, metabolinis sindromas (MS) rastas 81,6% asmenų (3905/4788): 79,4% (2309/2908) moterų ir 84,0% (1594/1876) vyrų. Asmenys suskirstyti į grupes remiantis MS buvimu ar nebuvimu bei remiantis MS komponentų skaičiumi. 0,2% asmenų neatitiko nė vieno MS kriterijaus, 2,5% - 1, 14,9% - 2, 29,8% - 3, 4 – 32,0% - 4, 20,6% - 5. Vyrams dažniausiai rasti 4 komponentai, moterims – 2. MS sergantiems pacientams nustatytas sumažėjęs aGFG remiantis MDRD formule ($83,1 \pm 11,3$ ir $84,3 \pm 10,3$, $p=0,011$) ir CKD EPI formule ($90,0 \pm 10,3$ ir $91,4 \pm 8,9$, $p=0,004$). Albumino šlapime ir albumino-kreatinino santykio šlapime vertės taip pat buvo didesnės, tačiau statistiškai nepatikimai ($11,7 \pm 38,1$ ir $8,3 \pm 14,8$ mg/l, $p=0,181$, $1,5 \pm 5,4$ ir $0,9 \pm 1,8$ mg/mmol, $p=0,069$). Šie pokyčiai nesiskyrė tarp abiejų lyčių. Didesnis MS komponentų skaičius nustatytas asmenims, kurių aGFG < 75 ml/min/1,73 m² ($3,7 \pm 1,0$ ir $3,5 \pm 1,0$, $p<0,001$), taip pat kurių albuminurija ≥ 20 mg/l ($3,9 \pm 1,0$ ir $3,7 \pm 1,0$, $p < 0,001$). Albuminurijos ir albumino-kreatinino santykio šlapime reikšmės didėjo daugėjant MS komponentų skaičiui.

Širdies ultragarsinis ištyrimas atliktas 4724 asmenims. Didesnis albumino kiekis šlapime ir albumino-kreatinino santykis šlapime rastas moterims, kurioms nustatytas didesnis kairiojo skilvelio diametras (≥ 5.31 cm) diastolės pabaigoje ($15,9 \pm 61,1$ ir $10,3 \pm 29,8$ mg/l, $p=0,015$; $9,74 \pm 0,55$ ir $3,56 \pm 1,17$ mg/mmol, $p=0,015$), taip pat moterims, kurių storesnė ($\geq 1,0$ cm) tarpšilvelinė pertvara ($12,1 \pm 40,5$ ir $7,3 \pm 9,6$ mg/l, $p=0,034$; $1,42 \pm 5,66$ ir $0,78 \pm 0,76$ mg/mmol, $p=0,045$). Užpakalinės skilvelio sienelės patologinis storis $\geq 1,0$ cm ar kairiojo skilvelio masės indeksas ≥ 96 g/m² moterims nebuvo susijęs su pakitusiais inkstų parametrais. Vyrų albumino kiekis šlapime buvo didesnis tarp daugelio kairiojo skilvelio hipertrofijos parametru: kai tarpšilvelinė pertvara $\geq 1,1$ cm – $20,2 \pm 55,4$ ir $13,5 \pm 24,7$ mg/l, $p=0,026$; kai kairiojo skilvelio diastolės pabaigos diametras $\geq 5,91$ cm – $28,7 \pm 86,7$ ir $17,7 \pm 45,3$ mg/l, $p=0,043$, kai užpakalinės kairiojo skilvelio sienelės storis $\geq 1,1$ cm – $20,3 \pm 55,5$ ir $13,8 \pm 27,2$ mg/l, $p=0,028$, kai santykinis sienelės storis $\geq 0,43$ cm – $23,7 \pm 63,3$ ir $15,3 \pm 38,1$, kai kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas ≥ 116 g/m² – $15,5 \pm 64,6$ ir

10,0±24,4 mg/l, p=0,008. Albumino-kreatinino santykis šlapime buvo didesnis vyrams su padidintu kairiojo skilvelio miokardo masės indeksu (1,82±8,77 ir 1,16±3,54 mg/mmol, p=0,024). Aiškių GFG skirtumų nei vyrams, nei moterims nebuvo nustatyta.

Pacientų grupėje su aGFR < 75 ml/min/1,73 m² kairiojo skilvelio parametrai nesiskyrė, o albuminurijos ≥ 20 mg/l grupėje tarpkilvelinė pertvara moterims buvo storesnė (1,09±0,14 ir 1,05±0,13 cm, p=0,001), didesnis diastolės pabaigos diametras (4,97±0,53 ir 4,87±0,46 cm, p=0,015) o vyrams – storesnė tarpkilvelinė pertvara (1,16±0,16 ir 1,11±0,14 cm, p=0,001), užpakalinė kairiojo skilvelio sienelė (1,14±0,15 ir 1,10±0,13 cm, p=0,001), ir didesnis santykinis sienelių storis (0,44±0,07 ir 0,42±0,06 cm, p=0,001).

Nagrinėjant diastolinės funkcijos parametrus, tiriamųjų aGFR grupėje < 75 ml/min/1,73 m², nustatytas mažesnis E/A santykis (0,89±0,26 ir 0,96±0,26, p=0,001), didesnis A greitis (0,86±0,19 ir 0,83±0,28 m/s, p=0,049), mažesnis E med greitis (6,62±1,73 ir 7,11±3,09 cm/s, p=0,009), didesnis E/E lat santykis (9,58±4,44 ir 9,04±4,01, p=0,029), didesnis plaučių kapiliarų pleištinis slėgis (14,51±5,61 ir 13,82±5,15 mmHg, p=0,031). Albuminurijos ≥ 20 mg/l grupėje rastas, didesnis E greitis (0,73±0,17 ir 0,75±0,16 m/s, p=0,025), mažesnis E/A santykis (0,90±0,29 ir 0,95±0,26, p=0,001), didesnis plaučių kapiliarų pleištinis slėgis (13,97±8,52 ir 13,35±4,71 mmHg, p=0,04). Nenustatytas patikimas izovoliometrinės relaksacijos ar deceleracijos laiko skirtumas tarp grupių.

Arterijų standumas ištirtas 2051 asmenims: 1172 moterų ir 879 vyrų. Moterų cfPWV ≥ 10 m/s buvo susijusi su didesne albuminurija (15,85±52,30 ir 10,21±35,06 mg/l, p=0,036) ir mažesniu aGFG apskaičiuotu pagal CKD EPI formulę (89,74±9,46 ir 91,15±9,64, p=0,031), o crPWV ≥ 10 m/s – su didesniu albumino-kreatinino santykiu šlapime (2,53±11,76 ir 1,25±4,10 mg/mmol, p=0,01), Vyrų cfPWV ir crPWV ≥ 10 m/s buvo susiję su didesne albuminurija (29,57±70,52 ir 14,88±33,44 mg/l, p=0,001; 21,06±53,67 ir 14,69±32,05 mg/l, p=0,030), taip pat albuminurija didesnė rasta vyrams su CAVI ≥ 8 (19,47±50,66 ir 14,14±27,76, p=0,049).

Moterų su aGFR < 75 ml/min/1,73 m² grupėje augmentacijos indeksas ir pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas augmentacijos indeksas buvo mažesni

(27,63±9,29 ir 31,53±9,09, p=0,001; 24,96±7,94 ir 27,56±7,99, p=0,006), o vyrų cfPWV - didesnis (9,00±2,27 ir 8,24±1,44 m/s, p=0,009). Esant albuminurijai ≥ 20 mg/l, cfPWV rastas didesnis moterims (9,56±1,89 ir 8,83±1,62 m/s, p=0,001), cfPWV ir rfPWV – didesnis vyrams (8,89±1,78 ir 8,16±1,39 m/s, p=0,001; 9,69±1,28 ir 9,30±1,23 m/s, p=0,001).

Automatinis miego arterijų intimos-medijos storio ir standumo matavimas atliktas 3342 asmenims: 2025 moterims ir 1317 vyrams. 27,5% pacientų rasta 1 plokštelė kairėje kaklo pusėje, 27,8% - dešinėje kaklo pusėje, 2 ir daugiau – atitinkamai 6,4% ir 5,2% asmenų. Individams su 1 ar daugiau plokštelių rastas mažesnis aGFG apskaičiuotas remiantis CKD EPI formule (87,8±12,9 ir 89,1±12,2, p=0,003). Albumino šlapime kiekis ir albumino-kreatinino santykis šlapime taip pat šiems asmenims buvo didesnis, tačiau statistiškai nepatikimai. Bendrosios miego arterijos intimos-medijos storis nustatytas didesnis eGFR < 75 ml/min/1,73m² grupėje (657,2 ± 117,8 ir 676,0 ± 116,2 dešinėje, p=0,034; 676,2 ± 128,8 ir 697,6 ± 132,0 kairėje, p=0,028. Bendrosios miego arterijos išsitempimas taip pat buvo didesnis tarp asmenų su mažesniu aGFG (391,6 ± 125,1 ir 348,5 ± 114,3 kairėje, p<0,001; 367,1 ± 119,2 ir 333,1 ± 104,2 dešinėje, p<0,001) Asmenims su albuminurija ≥ 20 mg/l rastas siauresnis bendrosios miego arterijos diastolinis diametras kairėje (7,2 ± 0,8 ir 7,6 ± 1,0, p<0,001), siauresnis bendrosios miego arterijos sistolinis diametras abipus (7,4 ± 3,2 ir 7,4 ± 3,2 kairėje, p<0,001; 7,2 ± 0,8 ir 7,6 ± 1,0 dešinėje, p=0,002), taip pat su padidinta albuminurija susijęs didesnis dešinėsios miego arterijos išsitempimas (406,4 ± 142,1 ir 389,4 ± 123,0, p=0,031).

Kulkšnies-žasto indekso matavimas atliktas 4942 asmenims. Sumažintas indeksas rastas 3,9% tirtųjų dešinėje kojoje ir 5,0% asmenų kairėje kojoje. Asmenims, kurių indeksas $< 0,9$, rasta didesnė albuminurija ir didesnis albumino-kreatinino santykis šlapime (21,2±71,4 ir 14,0±42,3 mg/l, p=0,028; 2,4±10,0 ir 1,4±5,2 mg/mmol, p=0,012).

IŠVADOS

1. Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis tiriamojoje kohortoje nustatytas 33,1% remiantis CKD-EPI formule, 59,5% remiantis MDRD formule ir 28,9% remiantis Cockcroft-Gault formule. Stebėtas ir vyrų, ir moterų glomerulų filtracijos greičio mažėjimas priklausomai nuo amžiaus.
2. Tiriamojoje kohortoje patologinė albuminurija remiantis albumino koncentracija šlapime diagnozuota 11% asmenų, o remiantis albumino-kreatinino santykiu - 13,1% asmenų. Vyrams albuminurija buvo dažnesnė, negu moterims.
3. Apskaičiavus inkstų pažeidimo progresavimo riziką, 93,7% tiriamųjų priskirti mažos, 5,7% - vidutinės, 0,5% - didelės ir 0,1% - labai didelės rizikos grupei.
4. Cukrinio diabeto ir hipertenzijos kombinacija susijusi su albuminurija. Nustatyta albuminurijos ir glomerulų filtracijos greičio priklausomybė nuo metabolinio sindromo komponentų skaičiaus.
5. Išaiškintos šios inkstų ir kardiovaskulinės sistemos pokyčių sąsajos:
 - a. Kairiojo skilvelio parametrai dažniau pakitę patologinę albuminuriją turinčių pacientų tarpe.
 - b. Atskiri diastolinės disfunkcijos parametrai susiję ir su padidėjusia albuminurija, ir su sumažėjusiu glomerulų filtracijos greičiu.
 - c. Patologinė albuminurija ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis susiję su pulsinės bangos greičio pokyčiais, tačiau ne su širdies-kulkšnies indeksu ir augmentacijos indeksu.
 - d. Bendrosios miego arterijos intimos-medijos storis, standumas ir išsitempimas susiję su mažesniu glomerulų filtracijos greičiu, o išsitempimas – ir su patologine albuminurija.
 - e. Pablogėjusi periferinių kraujagyslių kraujotaka susijusi su padidintu albumino kiekiu šlapime.

TRUMPA INFORMACIJA APIE AUTORIŲ

Vardas	Laurynas
Pavardė	Rimševičius
Gimimo data	1981 m. kovo 16 d.
Darbo adresas	Nefrologijos centras, Vilniaus universiteto ligoninė „Santariškių klinikos“, Santariškių 2, Vilnius, Lietuva, LT- 08861
Išsilavinimas	1999-2005 Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
Licenzijos	Nuo 2005 – medicinos gydytojas Nuo 2009 – nefrologas
Darbo patirtis	Nuo 2005 – medicinos gydytojas ir nefrologas Vilniaus universiteto ligoninėje „Santariškių klinikos“ Nuo 2007 – autorius ir redaktorius „Veido periodikos leidykloje“ Nuo 2010 – Vilniaus universiteto lektorius
Mokslo sritis	Inkstų ligų epidemiologija ir prevencija Pakaitinis inkstų gydymas Didelės rizikos asmenų transplantacija
Mokomoji veikla	Ankstyvo inkstų pažeidimo prevencija ir diagnostika Pakaitinio inkstų gydymo planavimas ir iniciacija Sensitizuotų asmenų transplantacija
Mokslo taikymas	AB0 nesuderinamų kraujo grupių transplantacijos, inkstų ir kasos komplekso transplantacijos metodika Peritoninės dializės metodika Studentų mokslinės draugijos koordinavimas
Narystės	Lietuvos inkstų fondas, valdybos narys Lietuvos nefrologijos, dializės ir transplantacijos asociacija Tarptautinė nefrologijos draugija (angl. ISN)